



Title	Identification of a TGF $\beta$ -dependent stromal subset in dMMR/MSI-H colorectal cancer( 内容・審査結果要旨 )
Author(s)	遠藤, 英成
Citation	
Issue Date	2020-09-30
URL	<a href="http://ir.fmu.ac.jp/dspace/handle/123456789/1331">http://ir.fmu.ac.jp/dspace/handle/123456789/1331</a>
Rights	
DOI	
Text Version	none

This document is downloaded at: 2023-05-04T23:44:17Z

## 論文内容要旨

しめい 氏名	えんどう えいせい 遠藤 英成
学位論文題名	<b>Identification of a TGF<math>\beta</math>-dependent stromal subset in dMMR/MSI-H colorectal cancer</b> dMMR/MSI-H 大腸癌における TGF $\beta$ 依存型間質タイプの同定
<p>【背景】 大腸癌は、DNAミスマッチ修復機構の欠損によりマイクロサテライト不安定性を示す群（dMMR/MSI-H）（約15%）と、マイクロサテライト安定（pMMR/MSS）な群に分けられる。dMMR/MSI-H大腸癌は、極めて多数の変異頻度、高度のリンパ球浸潤と免疫チェックポイント分子の高発現を示し、免疫チェックポイント阻害薬（ICI）が有効である。近年、大腸癌の腫瘍微小環境（TME）においてTGF <math>\beta</math> の腫瘍促進的、免疫抑制的な役割が注目されているが、dMMR/MSI-H大腸癌ではその意義は不明である。本研究ではdMMR/MSI-H大腸癌におけるTGF <math>\beta</math> 依存的な間質活性化について検討した。</p> <p>【方法】 マイクロアレイまたはRNAシーケンスに基づく網羅的遺伝子発現データ（コホート1－3）と、当院で手術を施行した患者のホルマリン固定パラフィン包埋（FFPE）切片（コホート4）を集積し、総計222例のdMMR/MSI-H、1440例のpMMR/MSS腫瘍を含む4つの大腸癌患者コホートを用いた。複数の遺伝子発現signatureを用いて、TMEにおける免疫細胞浸潤、間質組成、血管新生、細胞外マトリクス、免疫チェックポイント発現などを評価した。大腸癌TMEに由来する癌関連線維芽細胞（CAF）など各種細胞分画に特異的な遺伝子発現解析や、各コホートのゲノム・プロテオーム解析、予後解析等を行い、さらにFFPEを用いた免疫組織学的手法により免疫細胞浸潤、間質機構を検討した。</p> <p>【結果】 VCAN遺伝子を含む6つのTGF <math>\beta</math> 応答性の間質遺伝子発現から成るTGF <math>\beta</math>-stromal signature（TBSS）を作成した。TBSSは癌間質、特にCAFに高発現していた。各コホートにおいて、TBSSレベルまたは間質VCANタンパク発現の有無に基づき、dMMR/MSI-H-StromalとdMMR/MSI-H-Conventional サブタイプを定義した。dMMR/MSI-H-Stromal 大腸癌は、dMMR/MSI-H-Conventional大腸癌に比較し、TGF <math>\beta</math> 依存的な間質活性化、高度の血管新生、癌関連細胞外マトリクス異常、腫瘍促進的なM2マクロファージ浸潤、および極めて不良な予後を示した。一方、両サブタイプを規定し得る種々のゲノム・エピゲノム異常を検索したが、BRAF・KRAS変異や、変異個数、染色体不安定性、CIMP型、TGF <math>\beta</math> シグナル経路異常の有無などに有意な差はなかった。また両サブタイプにおける各種T細胞分画浸潤の意義は明らかではなかった。</p>	

【結論】 dMMR/MSI-H大腸癌は、ゲノム異常と腫瘍免疫、さらに治療的側面から極めて特徴的な一群とされてきた。本研究では、複数の独立した大腸癌コホートを集積し、マルチオミクス解析と免疫染色を応用することで、dMMR/MSI-H大腸癌における不均一な群の存在を示唆するとともに、dMMR/MSI-H大腸癌の約半数にTGF  $\beta$  依存的なTME活性化と不良な予後を示すサブグループを同定した。これらの患者に対しては、近年第1/2相臨床試験が進行中であるTGF  $\beta$  阻害治療、およびICIとTGF  $\beta$  阻害の併用免疫療法の有効性が期待される。

# 学位論文審査結果報告書

令和2年1月31日

大学院医学研究科長様

下記のとおり学位論文の審査を終了したので報告いたします。

## 【審査結果要旨】

氏 名 遠藤英成

学位論文題名 Identification of a TGF $\beta$ -dependent stromal subset in dMMR/MSI-H colorectal cancer( dMMR/MSI-H 大腸癌における TGF $\beta$  依存型間質活性型タイプの同定)

dMMR/MSI-H 大腸癌は大腸癌の15%を占め、決して多いものではないが、転移性大腸癌の5%を占めている。早期のものは予後良好、再発進行例では予後不良、また5FUなどの抗癌剤に抵抗性であるものの、免疫チェックポイント阻害剤が有効なものがあることも知られてきており、dMMR/MSI-H 大腸癌には生物学的悪性度の異なる集団があることが考えられた。そこで申請者は既に公開されている複数の症例データセットを用い、*in silico*解析を行い、その解析結果をもとに、本学で保有しているホルマリン固定パラフィン包埋組織切片を含むデータセットを用い、さらなる解析を行っている。

特に申請者は大腸癌の腫瘍微小環境(TME)に注目し、教室の先行研究成果である TGF- $\beta$  依存的な間質活性化の有無につき検討し、今までに報告のないサブグループが存在することを明らかにした。申請者はサブグループを活性化のある群(dMMR/MSI-H-Stromal)と無い群(dMMR/MSI-H-Conventional)があることを既存のデータベースを用い解析した。

さらに後ろ向きに自験例のパラフィン切片を用いた免疫組織化学的検討を行った点に関しては、dMMR/MSI-H 大腸癌や免疫チェックポイント阻害薬が注目される様になってまだ数年の限られた中で、症例数が少なくまた追跡結果も必要な状況から、十分に評価しうる研究手法であったと考えられる。

以上のように、dMMR/MSI-H 大腸癌を二つのサブタイプに分類することが可能になったことは予後の推定および免疫チェックポイント阻害剤などの治療薬に対する効果が期待され、大腸癌治療のオーダーメイド化がさら進むものと期待される。今後臨床応用にはさらなる検討が必要と思われるが、本研究に関しては、十分に学位授与に値するものとする。

申請者から提出された「学位論文（未発表）、参考論文等」、学外評価者からの評価、および令和元年 12 月 23 日に行われた学位論文予備審査会での口頭発表について、3 名の審査委員にて総合的に検討を行なったところ、申請者の論文は学位を授与するに値すると判定したので報告する。

論文審査委員

主査

鈴木眞一

副査

木村 隆

副査

橋本光広